

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 09 février 2000 (09.02.00)	
Demande internationale no PCT/FR99/01422	Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 259
Date du dépôt international (jour/mois/année) 15 juin 1999 (15.06.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 15 juin 1998 (15.06.98)
Déposant BIGG, Dennis etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

30 décembre 1999 (30.12.99)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Kiwa Mpay

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01325

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ C07D243/22, 24, 495/04, 14, A61K31/55		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D243/14-36, 495/04, 14, A61K31/55	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	JP, A, 2-138272 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), May 28, 1990 (28. 05. 90), Line 1, lower left column, pages 1 to 2 (Family: none)	1-36
A	JP, A, 2-300124 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), December 12, 1990 (12. 12. 90), Line 2, upper left column, pages 1 to 2 (Family: none)	1-36
A	JP, A, 3-47162 (A. H. Robins Co., Inc.), February 28, 1991 (28. 02. 91), Line 15, lower right column, pages 1 to 2 (Family: none)	1-36
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
November 19, 1992 (19. 11. 92)	December 8, 1992 (08. 12. 92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

INFORMATIONS RELATIVES AUX
OFFICES ELUS QUI ONT RECU
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

BOURGOUIN, André
Beaufour Ipsen - S.C.A.F.
Direction de la Propriété
Industrielle
42, rue du Docteur Blanche
F-75016 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 09 février 2000 (09.02.00)		INFORMATION IMPORTANTE	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 259			
Demande internationale no PCT/FR99/01422	Date du dépôt international (jour/mois/année) 15 juin 1999 (15.06.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 15 juin 1998 (15.06.98)	
Déposant SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) etc			

1. Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection; la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BY, CH, CU, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MW, MX, PT, SD, SG, SI, SL, TJ,

TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et remettre, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1)a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 36.3)b) et règle 74.1).

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

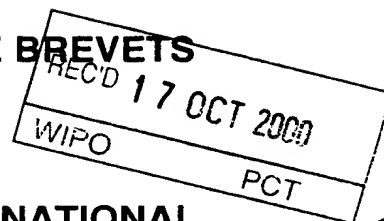
Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Kiwa Mpay <i>KMP</i> no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



16 T



Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 259 - AB/CG	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/01422	Date du dépôt international (jour/mois/année) 15/06/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 15/06/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D495/22		
Déposant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET ... et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 15 feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 30/12/1999	Date d'achèvement du présent rapport 13.10.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Samsam Bakhtiary, M N° de téléphone +49 89 2399 8556 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01422

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-42 version initiale

Revendications, N°:

1-8 reçue(s) le 30/05/2000 avec la lettre du 26/05/2000

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	4-8
	Non :	Revendications	1-3
Activité inventive	Oui :	Revendications	
	Non :	Revendications	1-8
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-8
	Non :	Revendications	

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01422

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: M. DOLY ET AL.: 'Prevention of chloroquine-induced electroretinographic damage by a new platelet-activating factor antagonist, BN 50730' OPTHALMIC RESEARCH, vol. 25, 1993, pages 314-318, XP002096621 Basel, CH

D2: R. RABINOVICI ET AL.: 'Platelet Activating Factor (PAF) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFalpha) interactions in endotoxemic shock : studies with BN 50739, a novel PAF antagonist' JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 255, no. 1, 1990, pages 256-263, XP002096622 Baltimore, US

D3: EP-A-0 638 560 (YOSHITOMI) 15 février 1995 (1995-02-15)

D4: FR-A-2645153

2. **Nouveauté** (article 33.2 PCT)

Le document D1 divulgue le 4,7,8,10-méthyl-1-(chloro-2-phényl)-6-(méthoxy-4-phényl-carbamoyl)-9-pyrido(4',3',4,5)thieno(3,2-f)triazolo-1,2,4(4,3-a)diazépine-1,4 (cf. page 315, composé BN 50730), ce composé a une activité anti-PAF et SST.

Ce composé anticipe l'objet des revendications d'utilisation 1-3. La revendication 5 et celles qui en dépendent exclues ce composé.

Le document D2 divulgue le 4,7,8,10-méthyl-1-(chloro-2-phényl)-6-[diméthoxy-3,4-phényl)-thio]-9-pyrido(4',3',4,5)thieno(3,2-f)triazolo-1,2,4(4,3-a)diazépine-1,4 (cf. page 1990, Fig. 1), ce composé a une activité anti-PAF et SST.

Ce composé (qui n'est pas exclu de la revendication 1) anticipe l'objet des revendications 1-3.

Le document D3 divulgue des dérivés de diazépine structurellement proche de

celles de cette demande, le composé le plus proche semble être le composé n° 52 (page 55). Aucuns composés spécifiques de ce document n'anticipe l'objet des revendications 1-8 de cette demande.

Le document D4 (cf revendication 1) anticipe totalement l'objet des revendications 1-3, par ailleurs si cette demande PCT est poursuivie en phase européenne (voir jurisprudence OEB, p.ex T12/90) un recouvrement entre les famille des composés de D4 et de la revendication 5 de cette demande est possible.

Dans sa lettre du 26.05.00, le déposant argumente que les composés de cette demande et ceux de l'état de la technique (D1 et D2) ayant un même but thérapeutique, le mécanisme d'action *via les récepteurs de la somatostatine* (invention) n'était pas divulgué dans l'état de la technique. ne rend pas la revendication concernée nouvelle et inventive.

Le mécanisme d'action via les récepteurs de la somatostatine n'est pas une caractéristique technique et ne rend pas la revendication concernée nouvelle et inventive.

3. **Activité inventive** (article 33.3 PCT)

Le document D4, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit (cf. revendication 1) des composés (ayant une activité antagoniste PAF). Les composés spécifiques de D4 ont été exclus de la revendication 5 de cette demande.

Le problème que se propose de résoudre cette demande peut être considéré comme étant la mise au point de nouveaux composés ayant une activité antagoniste PAF.

Vu la différence structurelles infimes qu'il y a entre les composés de D4 et ceux de la demande, cette revendication peut être considérée comme inventive seulement si les composés revendiqués présentent des propriétés inattendues par rapport au reste de la famille. Toutefois aucun effet ni aucune propriété de ce genre n'est indiqué dans la demande. Par conséquent, l'objet des revendications 4-8 n'implique pas d'activité inventive.

Concernant le point VII**Irrégularités dans la demande internationale**

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1, D2 et D3 et ne cite pas ces documents.

Concernant le point VIII**Observations relatives à la demande internationale**

La revendication 1 qui concerne une utilisation d'un composé comme médicament divulgue une famille de diazépines où le groupe $W = H$, or il semblerait que ce type de composés soient utilisé comme intermédiaire pour la synthèse de composé finaux ayant un $W = R-X-C(Y)-$ (cf. page 19, lignes 1-5). Donc il semblerait peu probable que la famille de composés ($W = H$) aient une propriété biologique.

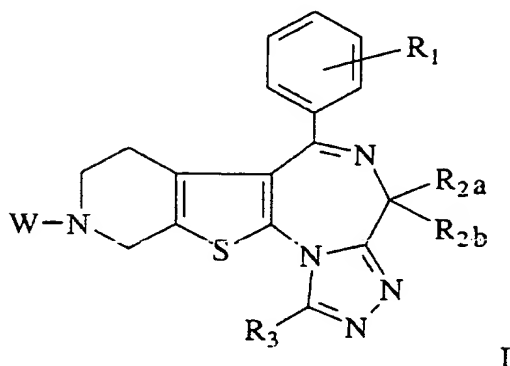
Dans sa lettre du 26-05.00, la demanderesse indique que certains des composés ayant un $W=H$ ont une activité biologique donc implicitement une partie des ces composés seraient inactifs. Tous les composés revendiqués doivent être une solution du problème posé (ayant une activité antagoniste PAF).

Au vu de l'état de la technique (D4) si certains composés sont biologiquement inactifs ces composés revendiqués ne peuvent pas être inventifs.

30.05.00

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule générale I



dans laquelle

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$;

R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

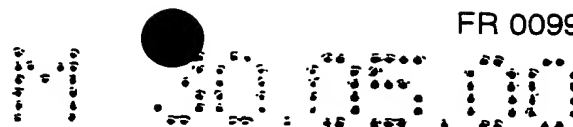
X représente un radical de formule $-(CH_2)_n-Z$ dans laquelle Z représente une liaison covalente, NH, O ou S et n un entier de 0 à 2 ;

Y représente O ou S ;

R_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, les radicaux alkyle et alkoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : trifluorométhyle, alkoxy inférieur, amino, alkyl inférieur amino et dialkyl inférieur amino ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment :

l'atome d'hydrogène ;



un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi :

halo : un radical $-NR_{22}R_{23}$ dans lequel R_{22} et R_{23} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, alkoxy inférieur carbonyle, aryloxy carbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou cycloalkylcarbonyle ; ou un radical $-Z_{22}R_{24}$ dans lequel Z_{22} représente O, S, C(O) OC(O) et R_{24} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle ou arylsulfonyle ;

un radical $R_{21}Z_{21}-$ dans lequel Z_{21} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{21} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

R_3 représente :

l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano ;

un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

halo : aryle ; $-NR_{32}R_{33}$ dans lequel soit R_{32} et R_{33} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, arylalkyle ou alkylcarbonyle, soit R_{32} et R_{33} forment, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont attachés, un hétérocycloalkyle ; ou $-Z_{32}-R_{34}$ dans lequel Z_{32} représente O, C(O), OC(O), S, S(O) ou SO₂ et R_{34} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

un radical $-Z_{31}R_{31}$ dans lequel Z_{31} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{31} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle.

ou d'un sel de ce produit, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est impliqué,

M 30 05 00

étant entendu que le terme "inférieur", lorsqu'il se réfère à un radical alkyl, alkoxy, alkylthio, alkényl ou alkynyl, signifie que le radical comprend au plus 6 atomes de carbone.

2. Utilisation d'un composé selon la revendication 1, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$:

R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy ou hétérocycloalkyle :

R_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical halo, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

R_3 représente l'atome d'hydrogène : un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

aryle : $-NR_{32}R_{33}$ dans lequel soit R_{32} et R_{33} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou $-Z_{32}-R_{34}$ dans lequel Z_{32} représente O et R_{34} représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

3. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$;

R représente le radical phényle, naphyle, indolyle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

X représente CH_2 , C_2H_4 , CH_2NH , NH, O, S ou une liaison covalente ;

Y représente O ou S ;

M 30.05.00

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

R₃ représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphényle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphthylméthyle ou indolylméthyle.

4. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le produit de formule I répond à l'une des formules suivantes

- 1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-méthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-éthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-propyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-phényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-pentyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-hexyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(4-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

M 30.05.00

- 1-(4-méthoxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3':4.5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(1-naphtyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(3-indolyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-phénéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-diphényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-éthoxyéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-cyclohexylméthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(3-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(diméthylaminoéthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-méthyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-méthyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4'.3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

M 30.05.00

- 1-méthyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-butyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-butyl-6-(2-méthoxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-heptyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-hexyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-pentyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-thioxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-benzyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxamide ;
- ester phénylique de l'acide 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxylique ;

M 30.05.00

- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1,4-diméthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1.2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;

- 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1.2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;

ou bien ses substituants R,X,Y, R₁, R_{2a}, R_{2b} et R₃ sont respectivement les suivants :

- 2-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

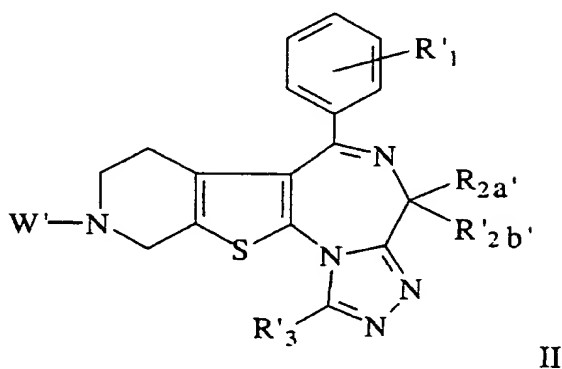
M 30.05.00

- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-napthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 3-NO₂-2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

30.05.00

- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
- Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; heptyl.

5. Composé de formule générale II dans laquelle




dans laquelle

W' représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R'-X'-C(Y')- :

R' représente le radical phényle, naphyle, indolyle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

X' représente CH₂, C₂H₄, CH₂NH, NH, O, S ou une liaison covalente ;

Y' représente O ou S ;



R'_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

$R_{2a'}$ et $R_{2b'}$ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical méthyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphényle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphthylméthyle ou indolylméthyle.

à l'exclusion des composés de formule II dans laquelle

W' représente l'atome d'hydrogène, R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; $R_{2a'}$ représente l'atome d'hydrogène et $R_{2b'}$ représente l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle ; R'_3 représente le radical méthyle ; et

W' représente un radical de formule $R'-X'-C(Y')-$ et

- X' représente NH ; Y' représente O ; R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; $R_{2a'}$ et $R_{2b'}$ représentent l'atome d'hydrogène ; R'_3 représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3-dichlorophényle, 2,4-(difluoro)phényle, 4-phénoxyphényle ; pyridyle ; cyanophényle ;

- X' représente NH ; Y' représente S ; R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; $R_{2a'}$ et $R_{2b'}$ représentent l'atome d'hydrogène ; R'_3 représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 2,4-diterbutylphényle, 2-trifluorométhylphényle, 3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 4-fluorophényle, 4-(méthylsulfonyl)phényle ;

- X' représente CH_2NH ; Y' représente O ; R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; $R_{2a'}$ et $R_{2b'}$ représentent l'atome d'hydrogène ; R'_3 représente le radical méthyle ; R' représente phényle ;

- X' représente l'atome d'oxygène ou une liaison covalente ; Y' représente O ; R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; $R_{2a'}$ et $R_{2b'}$ représentent l'atome d'hydrogène ; R'_3 représente le radical méthyle ; R' représente pyridyle ou cyanophényle ;

30.05.00

- X' représente CH_2 ; Y' représente O ; R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'_3 représente le radical méthyle ; R' représente phényle ou 4-fluorophényle ;

- X' représente C_2H_4 ; Y' représente O ; R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'_3 représente le radical méthyle ; R' représente phényle.

6. Composé de formule générale II selon la revendication 5, dans laquelle W' représente $\text{R}'\text{-X}'\text{-C(Y')-}$ et les substituants R', X', Y', R'_1 , R_{2a}' , R_{2b}' et R'_3 représentent respectivement :

- 2-F₃C-Ph ; CH_2 ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH_2 ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH_2NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; O ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; Me ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 3-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Ph-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-morpholino-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

N 30.05.00

- 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-(MeO)-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 3-Ph-6-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;


 30.05.00

- 3,5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-naphthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-HO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 3-NO₂-2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-MeO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 3-indolyl ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-HO-Ph ; C₂H₄ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-HO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5-MeO-2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5-MeO-2-indolyl ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;

11 30.05.00

- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexyl méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
- 2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; O ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; heptyl ;

mais également les composés de formule II dans laquelle W' représente l'atome d'hydrogène et les substituants R'₁, R_{2a}, R_{2b} et R'₃ représentent respectivement :

- 2-Cl ; H ; H ; butyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; benzyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-Cl ; H ; H ; ethyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; propyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-Cl ; H ; H ; 1-naphtyl-méthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; 3-OH-Bz ;
- 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- H ; H ; H ; Me ;
- 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- H ; H ; H ; Bz ;
- 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 3-Cl ; H ; H ; benzyl ;
- 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me ; H ; H ; butyl ;

N 30.05.00

- 2-Me ; H ; H ; benzyl ;
- 2-MeO ; H ; H ; butyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; heptyl ;
- 4-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 4-Cl ; H ; H ; pentyl.

7. A titre de médicament, un composé de formule générale II selon l'une des revendications 5 à 6.

8. Composition thérapeutique contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon la revendication 7, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire RS Cas 259	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 99/ 01422	Date du dépôt international (jour/mois/année) 15/06/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 15/06/1998
Déposant SOC.DE CONSEILS RECHERCHES...SCIENTIFIQUES et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



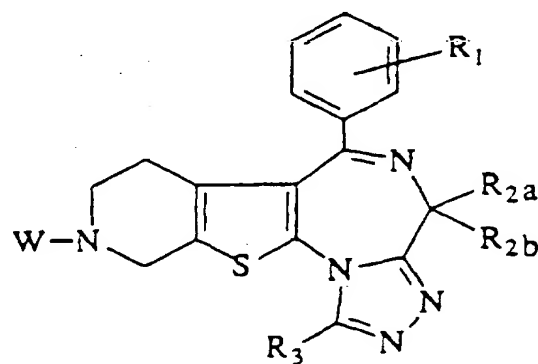
parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

Cadr III TEXTE DE L'ABREGE (suit du point 5 de la première feuille)

La présente invention concerne l'utilisation de pyrido-thiéno-triazolo-diazépines pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un des récepteurs de la somatostatine est impliqué. L'invention concerne également des nouvelles pyrido-thiéno-triazolo-diazépines et des compositions thérapeutiques les contenant.



A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D495/22 A61K31/55 //(C07D495/22, 333:00, 249:00, 243:00, 221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>M. DOLY ET AL.: "Prevention of chloroquine-induced electroretinographic damage by a new platelet-activating factor antagonist, BN 50730"</p> <p>OPHTHALMIC RESEARCH, vol. 25, 1993, pages 314-318, XP002096621 Basel, CH</p> <p>* page 315, colonne 2, composé BN 50730 et page 318, colonne 1, lignes 7-10 *</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	R. RABINOVICI ET AL.: "Platelet Activating Factor (PAF) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFalpha) interactions in endotoxemic shock : studies with BN 50739, a novel PAF antagonist" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 255, no. 1, 1990, pages 256-263, XP002096622 Baltimore, US page 258, colonne 2, alinéa 3 - alinéa 4; figure 1 -----	1
X	EP 0 638 560 A (YOSHITOMI) 15 février 1995 (1995-02-15) revendication 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

T/FR 99/01422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 638560 A	15-02-1995	US 5593988 A	14-01-1997
		CA 2120939 A	15-04-1993
		WO 9307129 A	15-04-1993
		US 5753649 A	19-05-1998
<hr/>			

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference RS Cas 259	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/01422	International filing date (day/month/year) 15 June 1999 (15.06.99)	Priority date (day/month/year) 15 June 1998 (15.06.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 495/22		
Applicant SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 15 sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30 December 1999 (30.12.99)	Date of completion of this report 13 October 2000 (13.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/01422

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-42, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-8, filed with the letter of 30 May 2000 (30.05.2000),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	4-8	YES
	Claims	1-3	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Reference is made to the following documents:**

D1: M. DOLY ET AL.: 'Prevention of chloroquine-induced electroretinographic damage by a new platelet-activating factor antagonist, BN 50730' OPTHALMIC RESEARCH, vol. 25, 1993, pages 314-318, XP002096621, Basel, CH

D2: R. RABINOVICI ET AL.: 'Platelet Activating Factor (PAF) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFalpha) interactions in endotoxemic shock: studies with BN 50739, a novel PAF antagonist' JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 255, no. 1, 1990, pages 256-263, XP002096622 Baltimore, US

D3: EP-A-0 638 560 (YOSHITOMI) 15 February 1995 (1995-02-15)

D4: FR-A-2 645 153

2. Novelty (PCT Article 33(2))

Document D1 discloses 4,7,8,10-methyl-1-(chloro-2-phenyl)-6-(methoxy-4-phenyl-carbamoyl)-9-pyrido(4',3',4,5)thieno(3,2-f)triazolo-1,2,4(4,3-a)diazepine-1,4 (cf. page 315, compound BN 50730).

This compound has anti-PAF and SST activity.
Said compound anticipates the subject matter of use claims 1-3. Claim 5 and the claims dependent thereon rule out this compound.

Document D2 discloses 4,7,8,10-methyl-1-(chloro-2-phenyl)-6-[dimethoxy-3,4-phenyl)-thio]-9-pyrido(4',3',4,5)thieno(3,2-f)triazolo-1,2,4(4,3-a)diazepine-1,4 (cf. page 1990, figure 1). This compound has anti-PAF and SST activity.
Said compound (which is not ruled out of claim 1) anticipates the subject matter of claims 1-3.

Document D3 discloses diazepine derivatives that are structurally close to those of the application, and the closest compound appears to be compound no. 52 (page 55). No specific compound of this document anticipates the subject matter of claims 1-8 of the present application.

Document D4 (cf. claim 1) totally anticipates the subject matter of claims 1-3. Moreover, if the present PCT application is pursued in the European phase (see EPO jurisprudence, e.g. T12/90), an overlap between the families of compounds of D4 and claim 5 of the present application is possible.

The applicant has argued, in the letter of 26.05.00, that the compounds of the present application and those of the prior art (D1 and D2) have the same therapeutical purpose, and the mechanism of action *via somatostatin receptors* (invention) was not disclosed in the prior art, but this does not render the claim in question novel and inventive.

The mechanism of action *via somatostatin receptors*

is not a technical feature and does not render the claim in question novel and inventive.

3. **Inventive step** (PCT Article 33(3))

Document D4, which is considered to be the closest prior art, describes (cf. claim 1) compounds (having PAF antagonist activity). The specific compounds of D4 have been ruled out of claim 5 of the present application.

The problem that the present application aims to solve may thus be considered to be that of providing novel compounds having PAF antagonist activity. Given the tiny structural differences between the compounds of D4 and those of the application, claim 5 cannot be considered to be inventive unless the compounds claimed have unexpected properties relative to the rest of the family. However, no such effect or property is indicated in the application. Therefore, the subject matter of claims 4-8 does not involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/01422

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirement of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not indicate the relevant prior art disclosed in documents D1, D2 and D3, and does not cite these documents.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 1, which relates to the use of a compound as a drug, discloses a family of diazepines wherein group $W = H$. However, it appears that this type of compound is used as an intermediate for the synthesis of end compounds wherein $W = R-X-C(Y)-$ (cf. page 19, lines 1-5). Therefore, it appears unlikely that the family of compounds wherein $W = H$ has a biological property.

The applicant indicated in the letter of 26.05.00 that some of the compounds wherein $W = H$ have a biological activity, which means implicitly that some of said compounds have no activity. All of the compounds claimed must constitute a solution to the stated problem (having PAF antagonist activity).

Considering the prior art (D4), if some of the compounds have no biological activity, then the compounds claimed cannot be inventive.



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 495/22, A61K 31/55 // (C07D 495/22, 333:00, 249:00, 243:00, 221:00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/65917 (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1999 (23.12.99)
--	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01422

(22) Date de dépôt international: 15 juin 1999 (15.06.99)

(30) Données relatives à la priorité:
98/07509 15 juin 1998 (15.06.98) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BIGG, Dennis [FR/FR]; 12, rue des Bénédictines, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). LIBERATORE, Anne-Marie [FR/FR]; 10, rue de la Croix Picard, Saint Benoist, F-78610 Auffargis (FR). POMMIER, Jacques [FR/FR]; 93/95, avenue Henri Barbusse, F-92700 Colombes (FR). TAYLOR, John [US/US]; 74 Fiske Mill Road, Upton, MA 01568 (US).

(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.A.F., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

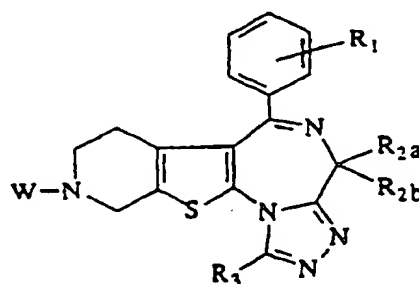
(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.**Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

(54) Title: USE OF DIAZEPINS FOR PREPARING MEDICINES FOR TREATING PATHOLOGICAL CONDITIONS OR DISEASES INVOLVING ONE OF THE GROWTH HORMONE RELEASE INHIBITING FACTOR RECEPTORS

(54) Titre: UTILISATION DE DIAZEPINES POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS DESTINÉS À TRAITER LES ÉTATS PATHOLOGIQUES OU LES MALADIES DANS LESQUELS UN DES RÉCEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE EST IMPLIQUÉ



(57) Abstract

The invention concerns the use of pyrido-thieno-triazolo-diazepins for preparing a medicine for treating pathological conditions or diseases involving one of the growth hormone release inhibiting factor receptors. The invention also concerns novel pyrido-thieno-triazolo-diazepins and therapeutic compositions containing them.

(57) Abrégé

La présente invention concerne l'utilisation de pyrido-thiéno-triazolo-diazépines pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un des récepteurs de la somatostatine est impliqué. L'invention concerne également des nouvelles pyrido-thiéno-triazolo-diazépines et des compositions thérapeutiques les contenant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

525 Rec'd PCT/PTO 01 DEC 2000

**Utilisation de diazépines pour la préparation de médicaments destinés à traiter
les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un des récepteurs
de la somatostatine est impliqué**

La présente invention concerne l'utilisation de pyrido-thiéno-triazolo-diazépines pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s). L'invention concerne également des nouvelles pyrido-thiéno-triazolo-diazépines et des compositions thérapeutiques les contenant.

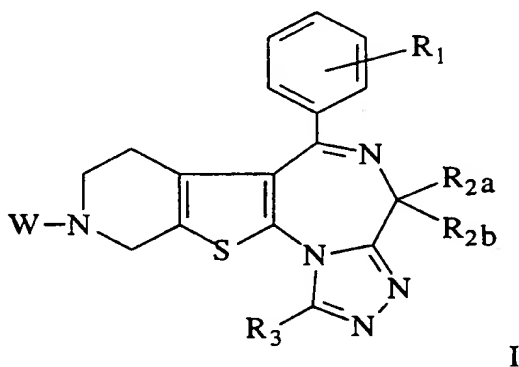
La somatostatine (SST) est un tétradécapeptide cyclique qui a été isolé pour la première fois de l'hypothalamus en tant que substance inhibitrice de l'hormone de croissance (Brazeau P. et al., *Science* 1973, 179, 77-79). Elle intervient également en tant que neurotransmetteur dans le cerveau (Reisine T. et al., *Neuroscience* 1995, 67, 777-790 ; Reisine et al., *Endocrinology* 1995, 136:427-442). Le clonage moléculaire a permis de montrer que la bioactivité de la somatostatine dépend directement d'une famille de cinq récepteurs.

Parmi les désordres pathologiques associés à la somatostatine (Moreau J.P. et al., *Life Sciences*, 1987, 40, 419 ; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, 2, 97-105), on peut citer par exemple : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, le reflux gastro-œsophagien, le reflux gastro-duodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastro-duodénal, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la

peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et d'autres domaines thérapeutiques comme, par exemple, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'obésité et retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystiques des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis ainsi que la maladie d'Alzheimer. On peut également citer l'ostéoporose.

- 10 Dans le brevet FR 2645153, la déposante a décrit des diazépines qui présentaient une activité anti-PAF. La déposante a trouvé que ces produits et des produits apparentés de ces composés présentaient une affinité et une sélectivité pour les récepteurs de la somatostatine. Comme la somatostatine et ses analogues peptidiques ont souvent une mauvaise biodisponibilité par voie orale et une faible sélectivité (Robinson, C., Drugs of the Future, 1994, 19, 992 ; Reubi, J.C. et al., TIPS, 1995, 16, 110) ces composés, agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine, peuvent être avantageusement utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s). De manière préférentielle, ces composés peuvent être utilisés pour le traitement de l'acromégalie, des adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde.

L'invention a ainsi pour objet l'utilisation d'un composé de formule générale I



dans laquelle

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

- 25 R représente un radical aryle ou hétéroaryle, les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ;

X représente un radical de formule $-(CH_2)_n-Z$ dans laquelle Z représente une liaison covalente, NH, O ou S et n un entier de 0 à 2 ;

Y représente O ou S ;

5 R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ;

10 R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitué ; ou un radical R₂₁Z₂₁- dans lequel Z₂₁ représente O, C(O), OC(O), S, et R₂₁ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

15 R₃ représente l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano, un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ; ou un radical R₃₁Z₃₁- dans lequel Z₃₁ représente O, C(O), OC(O), S, et R₃₁ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

20 ou d'un sel de ce produit (lorsque la molécule contient un groupement basique), pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s).

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s), d'un composé de formule générale I telle que définie ci-dessus dans laquelle

25 W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

30 R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhyloxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, les

radicaux alkyle et alkoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : trifluorométhyle, alkoxy inférieur, amino, alkyl inférieur amino et dialkyl inférieur amino ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment :

5 l'atome d'hydrogène ;

un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi :

10 halo ; un radical $-NR_{22}R_{23}$ dans lequel R_{22} et R_{23} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkoxy inférieur carbonyle, aryloxy carbonyle, alkyl carbonyle, aryl carbonyle ou cycloalkyl carbonyle ; ou
15 un radical $-Z_{22}R_{24}$ dans lequel Z_{22} représente O, S, C(O) OC(O) et R_{24} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl ou arylsulfonyl ;

un radical $R_{21}Z_{21}$ dans lequel Z_{21} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{21} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

20 R_3 représente :

l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano ;

un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle
25 cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

halo ; aryle ; $-NR_{32}R_{33}$ dans lequel soit R_{32} et R_{33} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, arylalkyle ou alkyl carbonyle, soit R_{32} et R_{33} forment, avec l'atome d'azote sur lequel ils
30 sont attachés, un hétérocycloalkyle ; ou $-Z_{32}-R_{34}$ dans lequel Z_{32} représente O, C(O), OC(O), S, S(O) ou SO₂ et R_{34} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

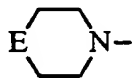
un radical $-Z_{31}R_{31}$ dans lequel Z_{31} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{31} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle inférieur représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et en particulier un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, mais peut également représenter un radical pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle. Parmi les radicaux alkyle contenant de 1 à 10 atomes de carbone, on peut citer les alkyles inférieurs tels que définis ci-dessus mais également les radicaux heptyle, octyle, nonyle ou décyle.

Les radicaux alkoxy inférieurs peuvent correspondre aux radicaux alkyle indiqués ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire. Le terme alkylthio inférieur désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylthio, éthylthio.

L'expression alkényle inférieur représente de préférence un radical alkényle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, comme par exemple vinyle, allyle, propényle, butényle ou pentényle. Le terme alkynyle inférieur représente de préférence un alkynyle linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence un radical éthyne, propargyle, butynyle ou pentynyle.

Le terme cycloalkyle désigne de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un cycloalkyle saturé contenant de 2 à 7 atomes de carbones et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemples d'hétérocycloalkyle, on peut citer le cycle pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine ou un cycle de formule



dans laquelle E représente CH_2 , O ou R_4N dans lequel R_4 représente l'hydrogène, un radical alkyle inférieur, arylalkyle, arylsulfonyl, aryle éventuellement substitué, pouvant ainsi représenter par exemple le cycle pipéridine, pipérazine ou morpholine.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle ou naphtyle. Le terme aryloxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par

exemple le radical phénoxy. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, benzothiényne, benzofuryle et indolyle.

Les radicaux arylalkyles inférieurs désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle, phénéthyle ou naphthylméthyle. Les radicaux hétéroarylalkyles inférieurs désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux hétéroaryle et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus comme par exemple indolylméthyle, thiénylméthyle, furylméthyle. Le terme aryloxyalkyle désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryloxy et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus.

Les termes alkyl inférieur amino et dialkyl inférieur amino désignent de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux alkyle sont tels que définis ci-dessus, comme par exemple méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino ou (méthyl)(éthyl)amino.

Les termes alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl et arylalkylsulfonyl désignent de préférence les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, cycloalkyle et aryle sont tels que définis ci-dessus. De même, les termes alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl désignent de préférence les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, alkoxy, aryle et aryloxy sont tels que définis ci-dessus.

Lorsque les produits de formule I contiennent un groupement basique, ils peuvent former des sels d'addition avec les acides, en particulier les acides pharmacologiquement acceptables.

Selon la définition des groupes variables, un composé de formule I tel que défini ci-dessus peut présenter un ou plusieurs carbones asymétriques. L'invention concerne l'utilisation des composés de formule I telle que définie ci-dessus, composés qui peuvent se trouver sous forme racémiques, énantiomères ou diastéréoisomères.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s), d'un composé de formule générale I telle que définie ci-dessus dans laquelle

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$;

5 R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy ou hétérocycloalkyle ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical halo, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

10 R₃ représente l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

15 aryle ; -NR₃₂R₃₃ dans lequel soit R₃₂ et R₃₃ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou -Z₃₂-R₃₄ dans lequel Z₃₂ représente O et R₃₄ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

20 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est impliqué, d'un composé de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

25 R représente le radical phényle, naphyle, indolyle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

X représente CH₂, C₂H₄, CH₂NH, NH, O, S ou une liaison covalente ;

Y représente O ou S ;

30 R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

R₃ représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphényle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphthylméthyle ou indolylméthyle.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet l'utilisation, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est impliqué, des composés décrits ci-après dans les exemples, en particulier les produits répondant aux formules suivantes :

- 10 - 1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo-[4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-méthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 15 - 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-éthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 20 - 1-propyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-phényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-pentyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 25 - 1-hexyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(4-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 1-(4-méthoxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(1-naphtyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 5 - 1-(3-indolyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-phénéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-diphényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 10 - 1-éthoxyéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-cyclohexylméthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 15 - 1-(3-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(diméthylaminoéthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-méthyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 20 - 1-benzyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 25 - 1-méthyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 1-méthyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-butyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 5 - 1-benzyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-butyl-6-(2-méthoxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-heptyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 10 - 1-hexyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-pentyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 15 - 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-thioxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
- 20 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
- 25 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-benzyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxamide ;
- ester phénylique de l'acide 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxylique ;

- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1,4-diméthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;

- 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;

5 mais également des produits de formule I telle définie ci-dessus et dont les substituants R, X, Y, R₁, R_{2a}, R_{2b} et R₃ sont respectivement les suivants :

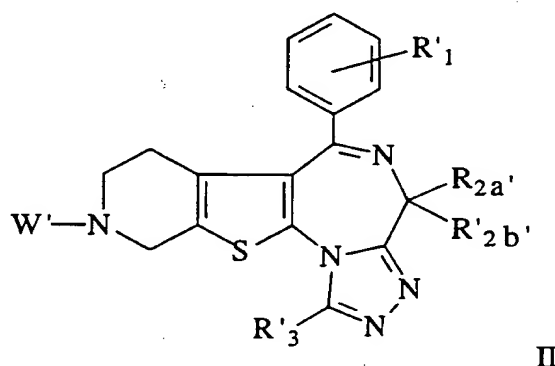
- 2-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 5 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 15 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-naphthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 20 - 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 30 - 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 3-NO₂-2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 5 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
- 10 - Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; heptyl,

ainsi que des sels de ces composés avec les acides minéraux ou organiques lorsque la molécule contient un groupement basique.

15 Parmi les composés de formule I, certains sont nouveaux. L'invention a donc également pour objet un composé de formule générale II



dans laquelle

W' représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R'-X'-C(Y')- ;

20 R' représente le radical phényle, naphthyle, indolyle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

25 X' représente CH₂, C₂H₄, CH₂NH, NH, O, S ou une liaison covalente ;

Y' représente O ou S ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

R_{2a}' et R_{2b}' représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical méthyle ;

5 R₃ représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphényle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphthylméthyle ou indolylméthyle.

à l'exclusion des composés de formule II dans laquelle

10 W' représente l'atome d'hydrogène, R₁' représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' représente l'atome d'hydrogène et R_{2b}' représente l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle ; R₃' représente le radical méthyle et

W' représente un radical de formule R'-X'-C(Y')- et

15 - X' représente NH ; Y' représente O ; R₁' représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R₃' représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3-dichlorophényle, 2,4-(difluoro)phényle, 4-phénoxyphényle ; pyridile ; cyanophényle ;

20 - X' représente NH ; Y' représente S ; R₁' représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R₃' représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 2,4-diterbutylphényle, 2-trifluorométhylphényle, 3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 4-fluorophényle, 4-(méthylsulfonyl)phényle ;

25 - X' représente CH₂NH ; Y' représente O ; R₁' représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R₃' représente le radical méthyle ; R' représente phényle ;

- X' représente l'atome d'oxygène ou une liaison covalente ; Y' représente O ; R₁' représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R₃' représente le radical méthyle ; R' représente pyridyle ou cyanophényle ;

30 - X' représente CH₂ ; Y' représente O ; R₁' représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R₃' représente le radical méthyle ; R' représente phényle ou 4-fluorophényle ;

- X' représente C_2H_4 ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente phényle.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet un composé de formule générale II dans laquelle
5 W' représente un radical de formule R'-X'-C(Y')- et les substituants R' , X', Y', R'₁, R_{2a}', R_{2b}' et R'₃ représentent respectivement :

- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-F₃C-Ph ; CH₂NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; O ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; Me ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 3-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 4-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 20 - 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Ph-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-morpholino-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2,5-(MeO)-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-Me-3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 3-Ph-6-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 35 - 3,5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-napthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-HO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 3-NO₂-2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-MeO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 3-indolyl ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-HO-Ph ; C₂H₄ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-HO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 5-MeO-2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5-MeO-2-indolyl ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 35 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexyl méthyl ;

- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
- 2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

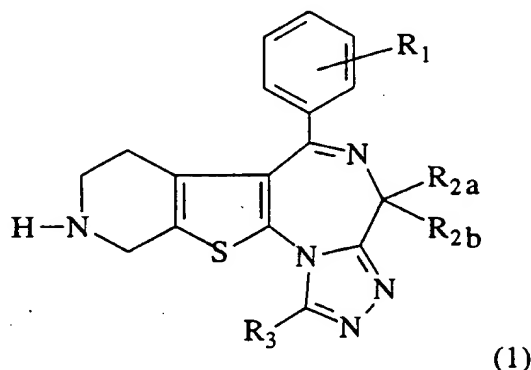
5 - Ph ; O ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; heptyl,

mais également les composés de formule II dans laquelle W' représente l'atome d'hydrogène et les substituants R'₁, R'_{2a}, R'_{2b} et R'₃ représentent respectivement :

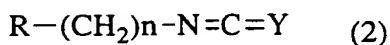
- 2-Cl ; H ; H ; butyl ;
- 10 - 2-Cl ; H ; H ; benzyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; H ;
 - 2-Cl ; H ; H ; ethyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; propyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 15 - 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
 - 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
 - 2-Cl ; H ; H ; 1-naphtyl-méthyl ;
- 20 - 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
 - 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
 - 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
 - 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
- 25 - 2-Cl ; H ; H ; 3-OH-Bz ;
- 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
 - H ; H ; H ; Me ;
 - 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
 - H ; H ; H ; Bz ;
- 30 - 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 3-Cl ; H ; H ; benzyl ;
 - 3-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Me ; H ; H ; butyl ;
 - 2-Me ; H ; H ; benzyl ;
- 35 - 2-MeO ; H ; H ; butyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; heptyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; pentyl.

Les composés de formule I selon l'invention et dans laquelle W représente le radical R-X-C(Y)-, peuvent être préparés selon le procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule (1)



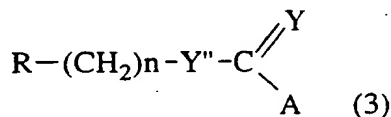
5 dans laquelle R₁, R_{2a}, R_{2b} et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus, avec, selon le produit final choisi

A) soit un composé de formule (2)



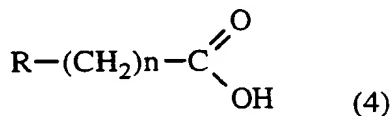
dans laquelle R, Y et n ont la signification indiquée ci-dessus, pour former un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(CH_2)_n NH-$;

B) soit un composé de formule (3)



10 dans laquelle R, Y et n ont la signification indiquée ci-dessus, Y'' représente O ou S et A représente un atome d'halogène, pour former un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(CH_2)_n-O-$ ou $-(CH_2)_n-S-$;

C) soit un composé de formule (4)



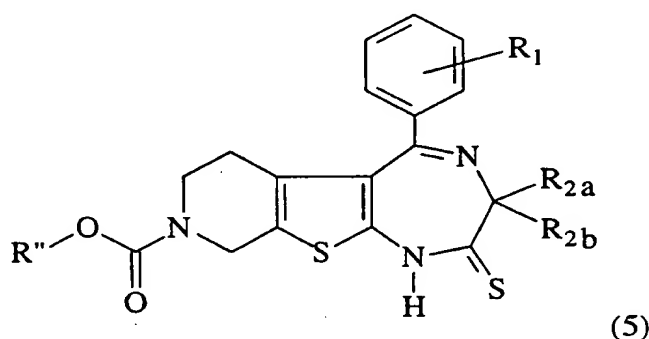
15 dans laquelle R et n ont la signification indiquée ci-dessus, pour former un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(CH_2)_n$ et Y l'atome d'oxygène, composé que l'on peut éventuellement transformer en un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(CH_2)_n$ et Y l'atome de soufre.

Lors de la préparation selon la voie A), l'addition du composé de formule (2) telle définie ci-dessus, avec un composé de formule (1) se fait aisément à une température voisine de 20° C dans un solvant chloré comme le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane.

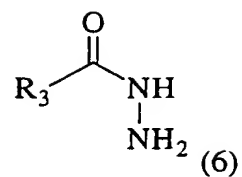
5 Lors de la préparation selon la voie B), la transformation du composé (1) en un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(CH_2)_nY''-$, par réaction avec un composé de formule (3), peut être mise en œuvre à une température voisine de 20° C dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, et de préférence en présence d'un accepteur d'acide tel que le triéthylamine.

10 Lors de la préparation selon la voie C), le composé de formule (1) est transformé en un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(CH_2)_n$ et Y l'atome d'oxygène, par réaction avec l'acide (4) dans des conditions d'activation similaires aux réactions de couplage des peptides. La réaction peut être mise en œuvre à une température voisine de 20° C, dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le dichlorométhane, et généralement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une amine tertiaire comme par exemple, 15 la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine. L'amide ainsi obtenue, peut être transformée en un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(CH_2)_n$ et Y l'atome de soufre, en chauffant le milieu réactionnel à une température voisine de 90° C dans un solvant polaire tel que le toluène ou le cyclohexane, en présence d'un agent de thiation comme le réactif de Lawesson.

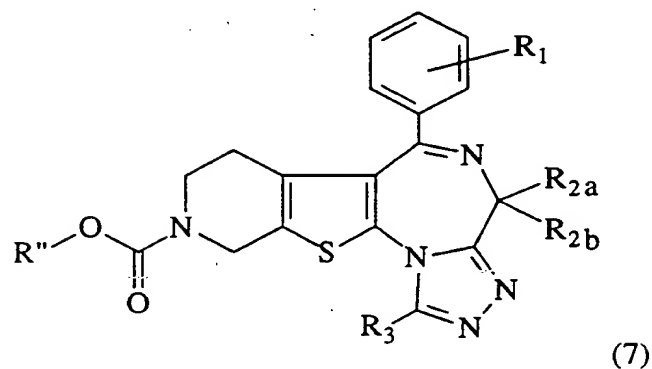
20 Le produit de départ de formule (1) correspond au produit de formule I dans laquelle W représente un atome d'hydrogène. Un tel composé peut être obtenu en faisant réagir un composé de formule (5)



25 dans laquelle R_1 , R_{2a} et R_{2b} ont la signification indiquée ci-dessus et R'' représente un radical alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur, avec un composé de formule (6)

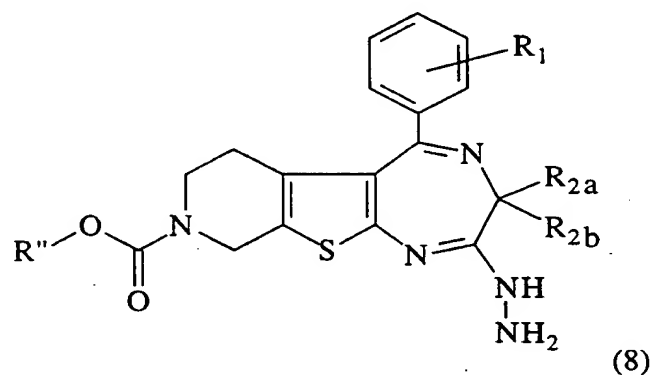


dans laquelle R_3 a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé (7)

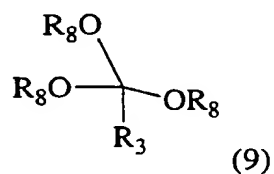


composé qui est ensuite soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (1).

Le composé de formule (1) peut également être préparé en faisant réagir un composé de formule (5) telle que définie ci-dessus avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (8)



composé que l'on fait ensuite réagir avec un composé de type trialkyle orthoalkanoate de formule (9)



dans laquelle R_8 représente un groupement alkyl et R_3 a la signification indiquée ci-dessus, pour donner le composé de formule (7) telle que définie ci-dessus qui est ensuite déprotégé.

Selon la première méthode de préparation du composé 1, les composés de formule (5) réagissent sur les composés de formule (6) tels que le phényl acéthydrazide, le 4-hydroxyphényl acéthydrazide, en chauffant au reflux d'un solvant inerte comme le toluène et dans certains cas pour des raisons de solubilité au reflux de mélange de solvants polaires comme le mélange 1,2-dichloroéthane/méthanol. De préférence, le composé (5) utilisé est tel que R'' représente le radical éthyle ou ter-butyle. La réaction se fait en deux temps avec, dans une première étape, la formation de l'azide correspondant suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculaire conduisant au composé de formule (7).

La déprotection du carbamate peut-être effectuée en chauffant en présence d'une base minérale comme l'hydroxyde de sodium dans un alcool aliphatique inférieur comme l'éthanol ou en agitant à température ambiante en milieu fortement acide comme par exemple l'acide bromhydrique (33 % dans de l'acide acétique) pour conduire aux composés de formule (1). D'autres méthodes de coupure de carbamate telles que celles décrites dans Protective Groups in Organic Synthesis [T.W. Green, P.G.M. Wuts ; 2nd Edition, J. Wiley and sons Inc., p. 364-6 (1991)] peuvent également être utilisées dans la mesure où elles sont compatibles avec les substituants constituant le squelette pyrido thiéno triazolo diazépine des composés de formule générale (7).

Selon la deuxième méthode, le composé de formule (5) réagit avec l'hydrazine en solution dans l'eau en chauffant au reflux d'un alcool aliphatique comme l'éthanol, l'isopropanol. Ce composé hydrazine intermédiaire réagit ensuite avec un composé trialkyle orthoalkanoate de formule (9) pour conduire à un composé de formule (7).

Le produit de formule (5) peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet FR2645153 ou selon des méthodes analogues.

Certains des produits de formule (6) sont commerciaux ; les autres peuvent être préparés en faisant réagir au reflux de l'éthanol, l'ester d'alkyle de l'acide $R_3\text{-CO}_2\text{H}$ sur l'hydrazine dilué à 35% dans l'eau. Les réactifs (9), (4) et (3) sont en général commercialisés (par exemple par la firme Acros ou Aldrich). Les produits de formule $R\text{-(CH}_2)_n\text{-N=C=Y}$ sont commerciaux pour la plupart ou peuvent-être préparés en faisant réagir l'amine correspondante sur le (thio)phosgène selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

Dans le cas où R_{2a} et R_{2b} ne représentent pas l'atome d'hydrogène, le produit de formule (1) peut également être préparé de façon analogue à celle décrite dans le brevet FR 2645153 avec,

par exemple, l'utilisation du bromure de 2-bromopropionyle à la place du bromure de bromoacétyle en deuxième étape de la synthèse du tétracycle.

Les composés I de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I de la présente invention ont une haute affinité pour un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine. Ils peuvent être utilisés
5 comme agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine de manière sélective ou non.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Les composés peuvent avantageusement être utilisés pour traiter les états
10 pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s).

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

Ces propriétés rendent les produits de formule I aptes à une utilisation pharmaceutique. La
15 présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule II telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule II, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule
20 II selon l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable. La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le
25 phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se
30 présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections

intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrée par intraveineuse.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE :

Exemple 1

1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

5 1ère étape

5-(2-chlorophényl)-2-hydrazino-6,9-dihydro-3H-pyrido[4',3';4,5]thieno[2,3-e][1,4]-diazépine-8 (7H) carboxylate d'éthyle

On ajoute à température ambiante et sous argon, l'hydrazine à 35 % dans l'eau (42 ml) à un mélange contenant la 5-(2-chlorophényl)-8-(éthoxycarbonyl)-6,7,8,9-tétrahydro-3H-pyrido
10 [4',3':4,5] thieno [3,2-e] [1,4] diazépine 2-thione (118,5 g, 0,282 mol) dans 1740 ml de méthanol. On laisse agiter à cette température durant une heure. On filtre sur fritté le précipité, on le lave à l'éthanol (100 ml) et à l'éther (2 x 200 ml) puis on le sèche sous vide (61,9 g). Le solvant contenu dans le filtrat est évaporé. Le solide est filtré puis lavé au méthanol et à l'éther (44,1g). Le produit souhaité est sous forme d'un solide jaune (rendement total : 106 g,
15 90 %). Point de fusion : 216° C.

RMN¹H (100 MHz, DMSO d₆, δ) : 1,15 (t, 3H) ; 1,62 (m, 2H) ; 3,34 (m, 2H) ; 4,00 (q, 2H) ; 4,40-4,60 (m, 4H) ; 7,34-7,41 (m, 4H) ; 9,13 (m, 1H)

IR (cm⁻¹) : ν_{NH} (hydrazine) : 2850-2950 ; ν_{C=O} (carbamate) : 1690 ; 1600 ; 1310 ; 1370 ; 1240 ; 1120 ; 1050 ; 760.

20 2ème étape

1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3' ;4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a][1,4] diazépine-9(8H)-carboxylate d'éthyle

On chauffe au reflux un mélange contenant le 5-(2-chlorophényl)-2-hydrazino-6,9-dihydro-3H-pyrido[4',3';4,5] thieno [2,3-e] [1,4]-diazépine-8(7H) carboxylate d'éthyle (3g, 7,2 mmol) et le
25 triméthyl orthovalérate (1,2 ml, 7,2 mol) dans 15 ml de butanol. On agite douze heures à 20° C jusqu'à précipitation du produit. Ce dernier est filtré sur fritté, lavé à l'éthanol (15 ml), à l'isopropanol (15 ml), à l'éther isopropylique (15 ml) et à l'isopentane (15 ml) puis séché sous vide pour obtenir un solide blanc (2 g, 58 %). Point de fusion : 190° C

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,14 (m, 3H) ; 1,3 (m, 2H) ;
30 1,47 (m, 1H) ; 1,61 (m, 2H) ; 2,10 (d, 1H) ; 3,00 (t, 2H) ; 3,11 (m, 1H) ; 3,71 (m, 1H) ; 4,02 (q, 2H) ; 4,24 (d, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,82 (d, 1H) ; 5,32 (d, 1H) ; 7,43-7,76 (m, 4H)

IR (cm⁻¹) : ν_{C=O} (carbamate) : 1690 ; 1606 ; 1438 ; 1417 ; 1230 ; 1121 ; 761.

3ème étape

1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

5 On chauffe au reflux de l'éthanol et durant dix heures un mélange contenant le 1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno[3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxylate d'éthyle (1,98 g, 4,8 mmol) et l'hydroxyde de potassium (3 g, 0,052 mol) dans 40 ml d'éthanol. On refroidit à 22° C puis on filtre sur fritté. Le fritté est rincé avec 5 ml d'éthanol. On ajoute 80 ml d'eau dans le filtrat. On ajoute cinq gouttes d'acide acétique et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 80 ml). La phase organique 10 est séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé au rotavapeur. Le mélange réactionnel est agité durant une heure dans un mélange de solvant éther isopropylique-isopentane-isopropanol (10-10-1 ml). On filtre sur fritté puis on lave à l'éther isopropylique et à l'isopentane. On sèche sous vide et on obtient un solide blanc (0,9 g, 46 %). Point de fusion : 224° C.

15 RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,28-1,40 (m, 3H) ; 1,59 (m, 2H) ; 1,94 (m, 1H) ; 2,55 (m, 1H) ; 2,78 (m, 1H) ; 2,99 (t, 2H) ; 3,84 (q, 2H) ; 4,22 (d, 1H) ; 5,30 (d, 1H) ; 7,43-7,47 (m, 4H)

IR (cm⁻¹) : ν_{NH} : 3268 ; 2930 ; 1600 ; 1430 ; 849 ; 747.

Exemple 2

20 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

1ère étape

Ester éthylique de l'acide 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxylique

25 Un mélange contenant la 5-(2-chlorobenzoyl)-8-(éthoxycarbonyl)-6,7,8,9-tétrahydro-3H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2 - f] [1,4] diazépine 2-thione (3 g, 0,007 mol) et l'hydrazide de l'acide phénylacétique (1,18 g, 0,0077 mol) est chauffé au reflux dans du toluène anhydre (40 ml) durant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le précipité est filtré sur fritté puis agité dans un mélange de solvant (éther isopropylique/dichlorométhane/isopentane : 90/8/2) 30 durant 12 heures. Le solide est filtré sur fritté puis lavé à l'éther isopropylique, à l'isopropanol puis à l'isopentane. Après séchage sous vide durant 12 heures, on obtient 2,8 g (76 %) d'un solide de couleur beige. Point de fusion : 192° C.

RMN¹H (400MHz CDCl₃, δ) : 1,26 (t, 3H) ; 1,63-2,03 (m, 2H) ; 3,12 (m, 1H) ; 3,85 (m, 1H) ; 4,18 (m, 3H) ; 4,45 (s, 1H) ; 4,47 (q, 2H) ; 4,82 (m, 1H) ; 5,61 (d, 1H) ; 7,17-7,34 (m, 9H).

IR (cm⁻¹): 1694 νC=O(carbamate); 1434; 1420; 1232; 1126; 758; 727.

5

2ème étape

1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Un mélange contenant l'ester éthylique de l'acide 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxilique (3,69 g, 0,0071 mol) et de l'hydroxyde de potassium (4,4 g, 0,078 mol) est chauffé au reflux dans l'éthanol durant 6 heures puis on laisse sous agitation à température ambiante durant 48 heures. Le solide est filtré sur fritté, lavé avec un minimum d'éthanol. Après ajout d'eau, on extrait au dichlorométhane et sèche sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le produit est purifié par cristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/isopropanol 50/50. On laisse 48 heures au réfrigérateur puis on filtre sur fritté en lavant avec un mélange de solvant: acétate d'éthyl-isopropanol (50-50). On lave enfin à l'isopentane et on sèche sous vide. On obtient 2,46 g (77 %) du produit désiré sous la forme d'un solide de couleur beige. Point de fusion : 191-192° C.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃, δ) : 1,30 (m, 1H) ; 1,89 (m, 1H) ; 2,51 (m, 1H) ; 2,50 (sé, 1H) ; 2,76 (m, 1H) ; 3,82 (q, 2H) ; 4,23 (dd, 1H) ; 4,44 (m, 2H) ; 5,33 (dd, 1H) ; 7,13-7,44 (m, 9H)

IR (cm⁻¹): 3422, 2928, 1602, 1427, 1419, 1045, 1033, 759, 725, 695.

Exemple 3

1-méthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion : 202° C.

Exemple 4

6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion : 162° C.

Exemple 5

1-éthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion : 242° C.

5 Exemple 6

1-propyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion > 260° C.

Exemple 7

10 1-phényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 262° C.

Exemple 8

15 1-pentyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 174° C

Exemple 9

1-hexyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

20 Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 194-198° C

Exemple 10

1-(4-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 220-230° C

25 Exemple 11

1-(4-méthoxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 254-256° C

Exemple 12

1-(1-naphtyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 185-190° C

5 Exemple 13

1-(3-indolyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 196-200° C

Exemple 14

10 1-phénéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 216-218° C

Exemple 15

15 1-diphényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 210-214° C

Exemple 16

1-éthoxyéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

20 Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 152° C

Exemple 17

1-cyclohexylméthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 188-190° C

25 Exemple 18

1-(3-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 242-246° C

Exemple 19

1-(diméthylaminoéthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 143-147° C

5 Exemple 20

1-méthyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 240-244° C

Exemple 21

10 1-benzyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 238-242° C

Exemple 22

15 1-benzyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 214-218° C

Exemple 23

1-méthyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

20 Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 262° C

Exemple 24

1-benzyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 170° C

25 Exemple 25

1-méthyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 160° C

Exemple 26

1-butyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 206° C

5 Exemple 27

1-benzyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 110-120° C

Exemple 28

10 1-butyl-6-(2-méthoxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 190° C

Exemple 29

15 1-heptyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 178-180° C

Exemple 30

1-hexyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

20 Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 190-192° C

Exemple 31

1-pentyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion >250° C

25 Exemple 32

6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

On agite à une température voisine de 20° C et durant 72 heures, un mélange contenant le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f]

30 1,2,4-triazolo [4,3-a] 1,4-diazépine (2,22 g, 0,006 mol), l'acide 2-trifluorométhylphényl

acétique (1,35 g, 0,0066 mol), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1,26 g, 0,0066 mol) et la triéthylamine (1 ml, 0,0066 mol) dans 40 ml de diméthylformamide anhydre. Le solvant est évaporé au rotavapeur en l'entraînant avec du toluène. Le brut de réaction est repris avec 30 ml de dichlorométhane, laver à l'eau et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée au rotavapeur. On ajoute ensuite environ 4 ml de dichlorométhane au mélange réactionnel puis on rajoute de l'éther jusqu'à précipitation. On agite quelques minutes puis on filtre sous vide en lavant le précipité à l'éther. On sèche le produit obtenu sous vide pour obtenir 2 g (61 %) du composé attendu sous forme d'un solide blanc. Point de fusion : 224-226° C

10 HPLC- Conditions :

colonne: kromasyl C18 (150 x 4,6mm)

Phase mobile: Solution A: acide trifluoro acétique à 0,02 %

Solution B: acétonitrile

Gradient :	Temps (min.)	%A	%B	Courbe
	0	90	10	linéaire
	5	90	10	
	14	30	70	
	15	10	90	
	25	10	90	
	25,5	90	10	
	55	90	10	

15

Temps de rétention (min.) : 14,82

Masse : MH⁺ (exp.) : 556,1 ; MH⁺(théorie) : 556,12

Exemple 33

20 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-thioxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

On chauffe durant 2 heures à une température proche de 80° C un mélange contenant le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (1 g, 0,0018 mol) et le réactif de Lawesson (0,73 g, 0,0018 mol). On laisse agiter 14 heures à une température voisine de 20° C. On filtre le précipité sur fritté, lave avec 30 ml de toluène et 30 ml d'acétone, sèche sous vide. On isole le produit attendu par chromatographie flash sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5) comme éluant

25

Solide blanc. Point de fusion: >260° C

HPLC- Conditions :

30

colonne: kromasyl C18 (150 x 4,6mm)

Phase mobile: Solution A: acide trifluoro acétique à 0,02%

Solution B: acétonitrile

Gradient :	Temps (min.)	%A	%B	Courbe
	0	90	10	linéaire
	5	90	10	
	25	10	90	
	30	10	90	
	31	90	10	
	60	90	10	

Temps de rétention (min.) : 17,3

5 Masse : MH^+ (exp.) : 572,1 ; MH^+ (théorie) : 572,09

Exemple 34

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide

1ère étape

10 2-trifluorométhylphénylisothiocyanate

A une température voisine de 20° C et sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte le 2-trifluorométhylaniline (4,1 ml, 0,0325 mol) à un mélange contenant le thiophosgène (2,5 ml, 0,0326 mol) dans 43 ml d'eau. On agite douze heures puis on rajoute 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite à l'eau puis avec une solution en bicarbonate de sodium à 10% et enfin avec une solution de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé au rotavapeur. Le produit obtenu (6,85 g, 100 %) est sous la forme d'une huile marron qui est aussitôt utilisé pour la réaction suivante.

2ème étape

20 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide

On agite durant 4 heures et à une température proche de 20° C, un mélange contenant le 2-trifluorométhylphényl isothiocyanate (0,82 g, 0,004 mol) et le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-4H-pyrido 4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (1 g, 0,0027 mol) dans 30 ml de 1,2-dichloroéthane. On évapore la moitié du solvant au rotavapeur puis on ajoute 10 ml d'éther. On agite 20 minutes à une température voisine de 20° C et on filtre sur fritté puis on lave avec 20 ml d'éther, 20 ml d'éther isopropylique et 20 ml d'isopentane. On sèche sous vide pour obtenir un solide de couleur crème (1,21 g, 78 %).
Point de fusion: 190-192° C

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,72 (m, 1H) ; 2,23 (m, 1H) ; 2,62 (s, 3H) ; 3,40 (m, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 4,84 (d, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 5,68 (d, 1H) ; 7,31-7,70 (m, 8H) ; 9,30 (s, 1H).
IR: νNH(thiourée): 3250 cm⁻¹; 1607 cm⁻¹; 1525 cm⁻¹; 1381 cm⁻¹; 1317 cm⁻¹; 757 cm⁻¹

Exemple 35

- 5 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide

On agite à température ambiante et durant 2 heures, un mélange contenant le 2-trifluorométhylphényle isocyanate (1,5g, 0,008 mol) et le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (2,1 g, 0,0057 mol) dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane. On évapore à sec le mélange réactionnel. L'huile résiduelle est précipitée par addition d'acétate diisopropyle. Après filtration sur fritté, on lave à l'éther et sèche le solide à 65°C toute une nuit (2,2 g, 69 %). On obtient un poudre beige. Point de fusion: 196-198° C.

15 RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,63 (m, 1H) ; 2,12 (m, 1H) ; 2,61(s, 3H) ; 3,20 (m, 1H) ; 3,90 (m, 1H) ; 4,27 (d, 1H) ; 4,38 (d, 1H) ; 4,98 (d, 1H) ; 5,34 (d, 1H) ; 7,32-7,68 (m, 8H) ; 8,39 (s, 1H)
IR: νNH(urée): 3333 cm⁻¹ ; νC=O (carbonyle urée) : 1670 cm⁻¹ ; 1520 cm⁻¹ ; 1318 cm⁻¹ ; 1112 cm⁻¹ ; 764 cm⁻¹.

20 Exemple 36

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9 (8H)-carbothioamide

1ère étape

2-trifluorométhylbenzylisothiocyanate

- 25 Sur une heure à une température voisine de 20° C, on ajoute simultanément à une solution de thiophosgène (2,28 g, 0,02 mol) dans 15 ml de dichlorométhane, une solution contenant le 2-trifluorométhylbenzylamine (3,50 g, 0,02 mol) dans 50 ml de dichlorométhane et une solution contenant du bicarbonate de sodium (3,4 g, 0,04 mol) dans 55 ml d'eau. On agite durant 30 minutes. Le mélange réactionnel est décanté et la phase organique lavée avec 100 ml
30 d'eau puis avec 100 ml d'une solution de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé au rotavapeur. Le composé attendu est obtenu sous forme d'huile (3,50 g, 81 %). Compte tenu de sa réactivité, il est utilisé immédiatement pour la réaction suivante.

2ème étape

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9 (8H)-carbothioamide

On agite à une température voisine de 20° C et durant 1 heure, un mélange contenant le
5 2-trifluorométhylbenzylisothiocyanate (1g,0,0046 mol) et le 6-(2-chlorophényl)-
7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4]
diazépine (1,22 g, 0,0033 mol) dans 20 ml de dichlorométhane. On évapore à sec le mélange
réactionnel. A l'huile résiduelle est ajoutée 40 ml d'acétate d'éthyle. Après séparation de
10 l'insoluble, le solvant est évaporé. On ajoute 40 ml d'éther isopropylique jusqu'à précipitation
du produit puis on filtre sur fritté et on lave à l'éther isopropylique. On sèche le solide obtenu
(1,2 g, 63 %) et l'on obtient une poudre beige. Point de fusion : 178-184° C.

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,68 (m, 1H) ; 2,21 (m,1H) ; 2,67 (s, 3H) ; 3,49 (m, 1H) ;
4,20 (m, 2H) ; 4,86 (m, 1H) ; 5,11 (m, 2H) ; 5,38 (m, 1H) ; 5,60 (m, 1H) ; 6,03 (t, 1H) ;
7,35-7,71 (m, 8H).

15 IR: νNH(thiourée): 3266 cm⁻¹ ; 1607 cm⁻¹ ; 1313 cm⁻¹ ; 1117 cm⁻¹ ; 761 cm⁻¹

Exemple 37

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-benzyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f]
[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide

On agite à température ambiante et durant 2 heures et demie, un mélange contenant le
20 benzylisocyanate (133 g, 0,01 mol) et le 6-(2-chlorophényl)- 7,8,9,10 tétrahydro-1-méthyl-4H-
pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (2,956 g, 0,008 mol)
dans 50 ml de benzène. Le précipité est filtré puis lavé à l'éther puis cristallisé dans un mélange
de solvant: éthanol-alcool isopropylique. On filtre à chaud puis on laisse cristalliser à froid toute
la nuit. Après filtration des cristaux sur fritté, on lave à l'isopropanol puis à l'éther, sèche sous
25 vide durant quatorze heures environ à une température voisine de 75° C (2,5 g, 62,5 %). Point
de fusion: 146-149° C.

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,77 (m, 1H) ; 2,11 (m,1H) ; 2,66 (s, 3H) ; 3,19 (m, 1H) ;
3,73 (m, 1H) ; 4,21 (d, 1H) ; 4,43 (t, 2H) ; 4,49 (d, 1H) ; 4,86 (d, 1H) ; 4,96 (t, 1H) ;
5,58 (d,1H) ; 7,27-7,35 (m, 9H).

30 IR: νNH(urée): 3302 cm⁻¹ ; νC=O (carbonyle urée): 1653 cm⁻¹ ; 1550 cm⁻¹ ; 1268 cm⁻¹ ;
762 cm⁻¹ ; 724 cm⁻¹

Exemple 38

ester phénylique de l'acide 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxylique

- 5 A 0° C et sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte le phénylchloroformate (0,19 ml, 0,0015 mol) et la triéthylamine (0,2 ml, 0,0015 mol) à un mélange contenant le 6-(2-chlorophényl)- 7,10-dihydro-1-méthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (0,37 g, 0,001 mol) dans 5 ml de dichlorométhane. On agite à température ambiante durant deux heures. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant au rotavapeur, on reprend à l'éther jusqu'à
- 10 précipitation. On purifie par chromatographie flash sur colonne de silice avec dichlorométhane-méthanol: 95-5 comme éluant et le filtrat de colonne est concentré au rotavapeur. On reprend à l'éther jusqu'à obtention d'un précipité blanc (0,15 g, 31 %).

Point de fusion: 218-220° C

HPLC- Conditions :

- 15 colonne: kromasyl C18 (150 x 4,6mm)
Phase mobile: Solution A: acide trifluoro acétique à 0,02%
Solution B: acétonitrile

Gradient :	Temps (min.)	%A	%B	Courbe
	5	90	10	linéaire
	25	30	70	
	30	30	70	
	31	90	10	
	45	90	10	

- 20 Temps de rétention (min.) : 14,82
Masse : MH⁺ (exp.) : 490,07 ; MH⁺(théorie) : 490,11

Exemple 39

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1,4-diméthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide

- 25 On agite durant deux heures et à une température voisine de 20° C, un mélange contenant le 2-trifluorométhylphénylisothiocyanate (0,3 ml, 0,0015 mol) et le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1,4-diméthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (0,383 mg, 0,001 mol) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel est évaporé à sec. On ajoute de l'acétate diisopropyle jusqu'à précipitation. Après
- 30 filtration de l'insoluble, on évapore à sec. De l'éther est rajouté jusqu'à précipitation. Le

précipité est filtré sur fritté et lavé à l'éther puis séché sous vide (0,35 g, 59 %) ce qui donne une poudre jaune clair. Point de fusion: 210-213° C

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 1,73 (m, 1H) ; 1,89 (d, 3H) ; 2,25 (d, 1H) ; 2,61 (s, 3H) ; 3,55 (m, 1H) ; 4,29-4,38 (m, 2H) ; 4,84 (d, 1H) ; 5,70 (d, 1H) ; 7,31-7,70 (m, 8H) ; 9,34 (s, 1H).

IR : ν NH (thiourée) : 3408 cm⁻¹ ; 1525 cm⁻¹ ; 1319 cm⁻¹ ; 759 cm⁻¹

Exemple 40

1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide

- 10 On ajoute du trifluorométhylphénylisothiocyanate (0,56 g, 0,0027 mol) à un mélange contenant le 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (0,8 g, 0,0018 mol) dans du 1,2-dichloroéthane anhydre (13 ml). On agite à température ambiante durant 12 heures. Le précipité est filtré sur fritté puis lavé à l'éther isopropylique, à l'acétate d'éthyle puis à l'isopentane et enfin séché sous vide. On obtient 0,28 g (24 %) de produit final sous forme d'un solide de couleur jaune pâle. Point de fusion : 239-240° C.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1,72 (m, 1H) ; 2,15 (m, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 4,12 (m, 1H) ; 4,19 (d, 1H) ; 4,46 (q, 2H) ; 4,74 (d, 1H) ; 5,33 (d, 1H) ; 5,62 (d, 1H) ; 7,16-7,67 (m, 14H).

- 20 IR (cm⁻¹) : 3349, 1527, 1318, 1128, 756.
HPLC (UV) : 95,8 %

- Les produits décrits dans le tableau ci-dessous qui constituent les exemples 41 à 148, sont obtenus selon les mêmes procédés que ceux décrits dans les exemples 32 à 40. Les symboles utilisés dans le tableau sont les suivants : Me = méthyl, Et = éthyl, Pr = propyl, Bu = butyl, 25 Ph = phényl, Bz = benzyl, Pf = point de fusion.

Ex	R	X	Y	R ₁	R _{2a}	R _{2b}	R ₃	Pf (°C)
41	2-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	165
42	2-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	165
43	3-F ₃ C-Ph	NH	O	2-Cl	H	H	Me	222-223
44	4-F ₃ C-Ph	NH	O	2-Cl	H	H	Me	243-245
45	2-isoPr-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	212-213
46	2-NC-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	232-236
47	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Et	225-230

48	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	H	250-255
49	2-terBu-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	180-182
50	1-naphtyl	NH	S	2-Cl	H	H	Me	194-196
51	2-Ph-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	165-170
52	2-F ₃ CO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	220-223
53	2-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	200-203
54	2-F-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	206-208
55	2-Et-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	178-180
56	2-PhO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	230-232
57	2-Pr-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	190-195
58	2-EtO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	204-206
59	Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	206-210
60	2-Br-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	190-195
61	2-EtOC(O)-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	166-170
62	2-MeS-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	178-180
63	2-morpholino-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	242-246
64	2-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	190-192
65	2,6-isoPr-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	160-165
66	2,6-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	198-201
67	2,5-(MeO)-Ph	NH	O	2-Cl	H	H	Me	258-260
68	2-MeO-5-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	203-206
69	2,4-(MeO)-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	194-196
70	2-Cl-5-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	218-220
71	2-Me-5-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	236-240
72	2,3-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	230-232
73	2,5-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	192-196
74	2,5-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	234-236
75	2-Cl-4-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	206-208
76	2-Me-3-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	248-252
77	2-Me-5-F-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	202-204
78	2,3-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	225-228
79	2-F ₃ C-4Br-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	212-214
80	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	248-250
81	2-NO ₂ -4-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	262-264
82	2-MeO-4-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	230-233
83	2,5-Br-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	260-264

84	2-MeO-5-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	205-208
85	2-Cl-4-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	244-248
86	2-Cl-5-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	252-254
87	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Pr	229-230
88	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Bu	216
89	3-Ph-6-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	260-262
90	2-F ₃ C-Ph	NH	S	-	H	H	Me	178-185
91	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Ph	190-194
92	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Pr	255-260
93	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Bu	197-200
94	2-NO ₂ -4-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	215-220
95	2-MeSO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	190-195
96	2-F ₃ C-4-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	204-206
97	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	4-Cl	H	H	Bz	170-179
98	2-F ₃ C-Ph	NH	S	4-Cl	H	H	Me	192-196
99	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	pentyl	202-204
100	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	hexyl	103-105
101	3,5-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	>260
102	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	3-Cl	H	H	Bz	165-170
103	2-NO ₂ -4-F-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	176-180
104	2-NO ₂ -4-NC-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	206-210
105	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	1-naphthyl -méthyl	215-218
106	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	3-indolyl -méthyl	231-235
107	2-MeS-5-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	185-189
108	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	3-Cl	H	H	Me	192-196
109	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	212-214
110	2-NO ₂ -4-HO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	225-230
111	2-NO ₂ -5-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	196-200
112	2-NO ₂ -5-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	202-204
113	2-NO ₂ -4-EtO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	213-215
114	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	4-MeO-Bz	178-180
115	2-NO ₂ -4-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	226-230
116	2-Br-4-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	178-180
117	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	4-HO-Bz	196-197

118	2-F ₃ C-4-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	175-180
119	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	H	H	H	Bz	201-202
120	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Ph-C ₂ H ₄	165-170
121	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	EtOC ₂ H ₄	145-153
122	3-NO ₂ -pyridyl	NH	S	2-Cl	H	H	Me	224-226
123	4-MeO-Ph	CH ₂	O	2-Cl	H	H	Me	178-180
124	2-indolyl	-	O	2-Cl	H	H	Me	> 260
125	3-indolyl	CH ₂	O	2-Cl	H	H	Me	190-192
126	4-HO-Ph	C ₂ H ₄	O	2-Cl	H	H	Me	175-180
127	2-F ₃ C-Ph	-	O	2-Cl	H	H	Me	180-182
128	4-HO-Ph	CH ₂	O	2-Cl	H	H	Me	188-190
129	5-MeO-2-indolyl	-	O	2-Cl	H	H	Me	> 250
130	Ph	-	O	2-Cl	H	H	Me	246-248
131	Ph	-	S	2-Cl	H	H	Me	200-202
132	5-MeO-2-indolyl	-	S	2-Cl	H	H	Me	> 260
133	2-NO ₂ -Ph	CH ₂	O	2-Cl	H	H	Me	204-206
134	2-F ₃ C-Ph	CH ₂	S	2-Cl	H	H	Me	> 260
135	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	4-Cl	H	H	Me	185-190
136	2-NO ₂ -Ph	CH ₂	S	2-Cl	H	H	Me	180-185
137	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-MeO	H	H	Bu	220-224
138	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-MeO	H	H	Bz	150-154
139	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Me	H	H	Bu	191-193
140	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Me	H	H	Bz	175
141	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Ph-Ph	237-240
142	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	cyclohexyl méthyl	204-206
143	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	(Me) ₂ N- C ₂ H ₄	179-182
144	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	3-HO-Bz	212-217
145	2-pyridyl	NH	S	2-Cl	H	H	Me	216-218
146	Ph	S	S	2-Cl	H	H	Me	264-266
147	Ph	O	O	2-Cl	H	H	Me	178-180
148	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	heptyl	198-200

Etude pharmacologique

Etude de liaison aux récepteurs de la somatostatine

L'affinité des composés de l'invention sur les récepteurs humains de la somatostatine, est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de la somatostatine-14 marquée à l'iode-125 ([125I-Tyr11]SRIF-14) sur les récepteurs de cellules CHO-K1 transfectées.

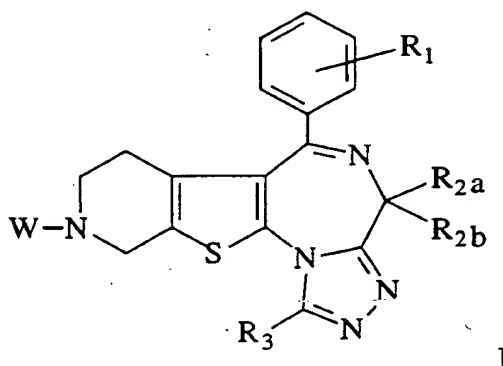
Les gènes humains codant pour chacun des sous types de récepteurs de la somatostatine, sst1, sst2, sst3, sst4 et sst5, ont été isolés et sous-clonés (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 251-255 ; *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 20422-20428 ; *Mol. Pharmacol.* 1992, 42, 2136-2142 ; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 4196-4200 ; *Mol. Pharmacol.* 1994, 46, 291-298). Les vecteurs d'expression ont été construits et des lignées cellulaires clonées ont été obtenues par transfection dans des cellules de mammifères CHO-K1. Le plasmide pRSV-neo a été inclus comme facteur de sélection.

Les cellules CHO-K1 qui expriment de façon stable les récepteurs humains de la somatostatine sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 contenant 10% de sérum de veau fœtal et 0,4 mg/ml de généticine. Les cellules sont collectées par de l'EDTA à 0.5 mM et centrifugées à 500 g pendant 5 minutes à 4° C. Le culot est resuspendu dans du Tris 50 mM, pH 7,4 et centrifugé deux fois à 500 g pendant 5 minutes à 4° C. Les cellules sont lysées par sonication puis centrifugées à 39000 g pendant 10 minutes à 4° C. Le culot est resuspendu dans le même tampon et centrifugé à 50000 g pendant 5 minutes à 4° C. Les membranes cellulaires obtenues sont conservées à -80°C jusqu'au jour des expériences.

Les expériences d'inhibition compétitives de la liaison de [125I-Tyr11]SRIF-14 sont conduites en duplicat dans des plaques 96 puits. Les membranes cellulaires à 10 (sst2 et sst5) ou 20 (sst1, sst3 et sst4) µg de protéines/puits, ont incubées avec [125I-Tyr11]SRIF-14 à 0,05 nM (sst2) ou 0,1 nM (sst1, sst3, sst4 ou sst5) pendant 500 (sst3), 60 (sst1 et sst2), 70 (sst5) ou 90 (sst4) minutes à 37°C dans du tampon HEPES 50 mM, pH 7,4, BSA 0,2 %, MgCl₂ 5 mM, Trasylol 200 KIU/ml, bacitricin 0,02 mg/ml, fluorure de phénylméthylsulphonyl 0,02 mg/ml.

Après la période d'incubation, [125I-Tyr11]SRIF-14 libre ou liée aux récepteurs de la somatostatine est séparée sur une unité de filtration (Filtermate 196, Packard) avec des plaques filtrantes Unifilter GF/C (Packard) prétraitées par du polyéthylènimine à 0,1 %. Après lavage avec de l'HEPES 50 mM, la radioactivité présente sur les filtres est mesurée par un compteur Top Count (Packard).

La liaison spécifique obtenue en soustrayant la liaison non-spécifique (déterminée en présence de 0,1 μ M de somatostatine-14) de la liaison totale. Les résultats sont analysés par régression non-linéaire (MDL) et les constantes d'inhibition (K_i) déterminées sont comprises entre 10 et 10000 nM

REVENDICATIONS**1. Utilisation d'un composé de formule générale I**

dans laquelle

5 W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$;

R représente un radical aryle ou hétéroaryle, les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ;

X représente un radical de formule $-(CH_2)_n-Z$ dans laquelle Z représente une liaison covalente, NH, O ou S et n un entier de 0 à 2 ;

10 Y représente O ou S ;

R_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ;

15 R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitué ; ou un radical $R_{21}Z_{21}-$ dans lequel Z_{21} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{21} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

20 R_3 représente l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano, un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ; ou un radical $R_{31}Z_{31}-$ dans lequel Z_{31} représente O,

C(O), OC(O), S, et R₃₁ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

ou d'un sel de ce produit, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est impliqué.

2. Utilisation d'un composé selon la revendication 1, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, les radicaux alkyle et alkoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : trifluorométhyle, alkoxy inférieur, amino, alkyl inférieur amino et dialkyl inférieur amino ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment :

l'atome d'hydrogène ;

un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi :

halo : un radical -NR₂₂R₂₃ dans lequel R₂₂ et R₂₃ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, alkoxy inférieur carbonyle, aryloxy-carbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou cycloalkylcarbonyle ; ou un radical -Z₂₂R₂₄ dans lequel Z₂₂ représente O, S, C(O) OC(O) et R₂₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle ou arylsulfonyle ;

un radical $R_{21}Z_{21}$ - dans lequel Z_{21} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{21} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

R_3 représente :

l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano ;

5 un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

10 halo ; aryle ; $-NR_{32}R_{33}$ dans lequel soit R_{32} et R_{33} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, arylalkyle ou alkylcarbonyle, soit R_{32} et R_{33} forment, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont attachés, un hétérocycloalkyle ; ou $-Z_{32}-R_{34}$ dans lequel Z_{32} représente O, C(O), OC(O), S, S(O) ou SO_2 et R_{34} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

15 un radical $-Z_{31}R_{31}$ dans lequel Z_{31} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{31} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle.

3. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$;

20 R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy ou hétérocycloalkyle ;

25 R_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical halo, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

30 R_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux

alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

- 5 aryle ; -NR₃₂R₃₃ dans lequel soit R₃₂ et R₃₃ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou -Z₃₂-R₃₄ dans lequel Z₃₂ représente O et R₃₄ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

4. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

- 10 R représente le radical phényle, naphyle, indolyle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

X représente CH₂, C₂H₄, CH₂NH, NH, O, S ou une liaison covalente ;

- 15 Y représente O ou S ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

- 20 R₃ représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphényle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphtylméthyle ou indolylméthyle.

5. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le produit de formule I répond à l'une des formules suivantes

- 25 - 1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 30 - 1-méthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-éthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 5 - 1-propyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-phényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-pentyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 10 - 1-hexyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(4-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 15 - 1-(4-méthoxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(1-naphtyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(3-indolyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 20 - 1-phénéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-diphényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 25 - 1-éthoxyéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-cyclohexylméthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

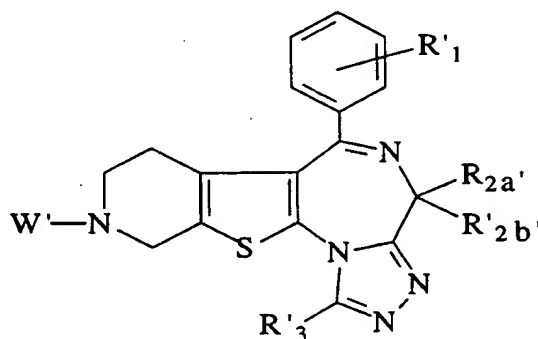
- 1-(3-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(diméthylaminoéthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 5 - 1-méthyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 10 - 1-méthyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 15 - 1-méthyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-butyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 20 - 1-butyl-6-(2-méthoxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-heptyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 25 - 1-hexyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-pentyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
 - 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-thioxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
 - 5 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide ;
 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido
 - 10 [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-benzyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxamide ;
 - ester phénylique de l'acide 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxylique ;
 - 15 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1,4-diméthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;
 - 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;
- ou bien ses substituants R,X,Y, R₁, R_{2a}, R_{2b} et R₃ sont respectivement les suivants :
- 20 - 2-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
 - 25 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
 - 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 30 - 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 25 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-naphthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 3-NO₂-2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
- 20 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
- 25 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
- Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; heptyl.

6. Composé de formule générale II



II

dans laquelle

W' représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R'-X'-C(Y')-$;

5 R' représente le radical phényle, naphthyle, indolyle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

X' représente CH_2 , C_2H_4 , CH_2NH , NH , O , S ou une liaison covalente ;

10 Y' représente O ou S ;

R'_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

$R_{2a'}$ et $R_{2b'}$ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical méthyle ;

15 R'_3 représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphenyle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphthylméthyle ou indolylméthyle.

à l'exclusion des composés de formule II dans laquelle

20 W' représente l'atome d'hydrogène, R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; $R_{2a'}$ représente l'atome d'hydrogène et $R_{2b'}$ représente l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle ; R'_3 représente le radical méthyle ; et

W' représente un radical de formule $R'-X'-C(Y')-$ et

25 - X' représente NH ; Y' représente O ; R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; $R_{2a'}$ et $R_{2b'}$ représentent l'atome d'hydrogène ; R'_3 représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3-dichlorophényle, 2,4-(difluoro)phényle, 4-phénoxyphényle ; pyridyle ; cyanophényle ;

30 - X' représente NH ; Y' représente S ; R'_1 représente le radical chloro en position ortho ; $R_{2a'}$ et $R_{2b'}$ représentent l'atome d'hydrogène ; R'_3 représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 2,4-diterbutylphényle, 2-trifluorométhylphényle,

3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 4-fluorophényle, 4-(méthylsulfonyl)phényle ;

- 5 - X' représente CH₂NH ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente phényle ;

- X' représente l'atome d'oxygène ou une liaison covalente ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente pyridyle ou cyanophényle ;

- 10 - X' représente CH₂ ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente phényle ou 4-fluorophényle ;

- X' représente C₂H₄ ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ;
15 R' représente phényle.

7. Composé de formule générale II selon la revendication 6, dans laquelle W' représente R'-X'-C(Y')- et les substituants R', X', Y', R'₁, R_{2a}', R_{2b}' et R'₃ représentent respectivement :

- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
20 - 2-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; O ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; Me ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bz ;
25 - 3-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
30 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Ph-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-morpholino-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2,5-(MeO)-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 3-Ph-6-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;

- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 10 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 3,5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-napthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-NO₂-4-HO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 25 - 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 30 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 3-NO₂-2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-MeO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 3-indolyl ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-HO-Ph ; C₂H₄ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-HO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 5-MeO-2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 5-MeO-2-indolyl ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 5 - 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
 - 10 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexyl méthyl ;
 - 15 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
 - 2-pyridyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - Ph ; O ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 20 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; heptyl,
- mais également les composés de formule II dans laquelle W' représente l'atome d'hydrogène et les substituants R'₁, R'_{2a}, R'_{2b} et R'₃ représentent respectivement :
- 2-Cl ; H ; H ; butyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; benzyl ;
 - 25 - 2-Cl ; H ; H ; H ;
 - 2-Cl ; H ; H ; ethyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; propyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
 - 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
 - 30 - 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
 - 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
 - 2-Cl ; H ; H ; 1-naphtyl-méthyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
 - 35 - 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
 - 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
 - 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
 - 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;

- 2-Cl ; H ; H ; 3-OH-Bz ;
 - 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
 - H ; H ; H ; Me ;
 - 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
 - 5 - H ; H ; H ; Bz ;
 - 4-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 3-Cl ; H ; H ; benzyl ;
 - 3-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Me ; H ; H ; butyl ;
 - 10 - 2-Me ; H ; H ; benzyl ;
 - 2-MeO ; H ; H ; butyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; heptyl ;
 - 4-Cl ; H ; H ; hexyl ;
 - 4-Cl ; H ; H ; pentyl.
- 15 8. A titre de médicament, un composé de formule générale II selon l'une des revendications 6 à 7.
9. Composition thérapeutique contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon la revendication 8, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.